

TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WITH PROTECTION AGAINST HYDROLYSIS

Publication number: WO9606600

Publication date: 1996-03-07

Inventor: FRANKE HANSHERMANN (DE); HORSTMANN MICHAEL (DE)

Applicant: LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE); FRANKE HANSHERMANN (DE); HORSTMANN MICHAEL (DE)

Classification:

- international: **A01N25/24; A61K9/70; A61K31/404; A01N25/24; A61K9/70; A61K31/403; (IPC1-7): A61K9/70**

- european: **A01N25/24; A61K9/70E; A61K31/404; A61K31/60P5**

Application number: WO1995EP03204 19950812



Priority number(s): DE19944429663 19940820

Also published as:

 EP0776198 (A1)
 US5932239 (A1)
 EP0776198 (A0)
 DE4429663 (A1)
 EP0776198 (B1)

more >>

Cited documents:

 DE4241128
 EP0272562

Report a data error here

Abstract of WO9606600

The invention concerns a transdermal therapeutic system (TTS) comprising a hydrolysis-sensitive active substance and a backing which has a layered structure and is impervious to moisture and said active substance. The system further comprises a matrix containing the active substance and, if necessary, a protective layer covering the matrix. The system is characterized in that the matrix contains a hygroscopic component.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

3/7

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-505342

(43) 公表日 平成10年(1998) 5月26日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 9/70	3 2 0	A 6 1 K 9/70	3 2 0
// A 6 1 K 31/60		31/60	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平8-508322
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995) 8月12日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 2月14日
 (86) 国際出願番号 PCT/EP 95/03204
 (87) 国際公開番号 WO 96/06600
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 3月7日
 (31) 優先権主張番号 P 4 4 3 0 4 4 9 . 8
 (32) 優先日 1994年 8月27日
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), CA, JP, US

(71) 出願人 エルティーエス ローマン テラピー
 システム ゲーエムベーハー
 ドイツ、デー 56567 ノイヴィード、イ
 ルリッヒャー シュトラッセ 55
 (72) 発明者 フランケ、ハンシェルマン
 ドイツ、デー 56566 ノイヴィード、ハ
 ウゼンボルナー シュトラッセ 23
 (72) 発明者 ホルストマン、ミカエル
 ドイツ、デー 56569 ノイヴィード、フ
 ルストフリードリッヒ カール シュトラ
 ッセ 9
 (74) 代理人 弁理士 池内 寛幸 (外2名)

(54) 【発明の名称】 加水分解に対する保護を備えた経皮性治療システム

(57) 【要約】

本発明は、加水分解に敏感な活性物質と、層状構造を有し水分および前記活性物質を通さない支持体とを含む経皮性治療システム (TTS) に関する。前記システムはさらに前記活性物質を含有するマトリックスと、および必要なら前記マトリックスを覆う保護層とを含む。前記システムは前記マトリックスが吸湿性成分を含有することを特徴とする。

FP05-0012
-DOWO-LEM
05.3.22
SEARCH REPORT

【特許請求の範囲】

1. 加水分解に敏感な活性物質を含み、かつ層状構造を有する経皮性治療システム（TTS）であって、前記層状構造が水分および活性物質を通さない支持層と、前記活性物質を含むマトリックスと、および選択的に前記マトリックスを覆う保護層とを含む経皮性治療システム（TTS）において、前記マトリックスが水を結合する成分を含むことを特徴とする経皮性治療システム。

2. 前記マトリックスがいくつかの層を含み、かつ少なくとも一層は水を結合する成分を含有することを特徴とする請求項1に記載の経皮性治療システム。

3. 前記水を結合する成分が鉱物質であることを特徴とする請求項1に記載の経皮性治療システム。

4. 前記水を結合する成分が非鉱物質であることを特徴とする請求項1に記載の経皮性治療システム。

5. 前記マトリックスまたはその層の一つが、アクリル酸エステルコポリマー、ポリイソブチレン、エチレンービニルアセテートポリマー、またはスチレンーイソプレンブロックポリマー、または合成イソブレンーイソブチレンコポリマー、またはホットメルト接着剤を含むことを特徴とする請求項1または2に記載の経皮性治療システム。

6. 前記活性物質がアセチルサリチル酸であり、かつ溶解形または分散形でマトリックス内に存在していることを特徴とする請求項1から5のいずれか一に記載の経皮性治療システム。

7. 前記活性物質がボピンドロール（bopindolol）であり、かつ溶解形または分散形でマトリックス内に存在していることを特徴とする請求項1に記載の経皮

性治療システム。

8. 全マトリックス材料のうち、前記水を結合する成分部分が少なくとも1重量%、好ましくは5から30重量%までとなることを特徴とする請求項1から7のいずれか一に記載の経皮性治療システム。

9. 前記水を結合する成分が、アルカリ土類金属塩またはアルカリ金属塩の無水物であることを特徴とする請求項1から8のいずれか一に記載の経皮性

治療システム。

10. 前記鋇物質の、水を結合する成分が、硫酸カルシウムの半水和物または無水物であることを特徴とする請求項1から8の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

11. 前記マトリックス材料が前記水を結合する成分を、細かく分散させた懸濁液の形で含有していることを特徴とする請求項1から10の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

12. 前記活性物質が、水を含まない結晶物の、分散液として存在することを特徴とする請求項1から11の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

13. 前記経皮性治療システムが半固体調製物の形で存在することを特徴とする先行する全請求項の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

14. 前記経皮性治療システムがあて布の形で存在すること、および好適な支持層と、それに接続された活性物質貯蔵箇所と、他の制御機構がない場合は前記活性物質の放出をコントロールする膜と、皮膚に前記システムを貼るための圧力に敏感な接着装置と、および必要なら前記システムを適用する前に除去可能な保護層とを含むことを特徴とする先行する全請求項の一またはそれ以上に記載の経

皮性治療システム。

15. 前記経皮性治療システムが少なくとも1つのポリマーマトリックス層を含むことを特徴とする請求項1から14の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

16. 前記ポリマーマトリックス層の少なくとも一がアクリル酸コポリマーを含むことを特徴とする請求項1から15の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

17. 前記活性物質貯蔵箇所が、凝集の液体または半固体の状態で存在することを特徴とする請求項1から15の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

18. 前記活性物質貯蔵箇所がオレオゲルを含有することを特徴とする請求項1から15の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

19. 前記経皮性治療システムがガスを通さないように封入されたパッケージまたは包装手段内に包装されて存在し、かつ前記パッケージまたは包装手段は貯蔵期間中水を結合する添加物の水を結合する性能を維持するのに十分に水蒸気に耐え得るようにしたことを特徴とする請求項1から15の一またはそれ以上に記載の経皮性治療システム。

20. 前記パッケージまたは包装手段はさらに乾燥剤を含有することを特徴とする請求項19に記載の経皮性治療システム。

【発明の詳細な説明】**加水分解に対する保護を備えた経皮性治療システム**

調合薬の薬物形へのガレニック変換 (galenic conversion) においては、加水分解に敏感な調合薬または補助薬の安定性は広く憂慮される問題である。以下において、「加水分解」という用語を、水的作用によって生じる物質の分裂を意味するものとする。これは特にエステル類、アセタール類、ケタール類、アミナール類 (aminals) の加水分解分裂、およびペプチド調合薬の加水分解分割に当てはまる。

一般に、以下の方法によって加水分解に対する保護が成される。

1. 特定の pH 値を調節する方法。その値は実験に基づいて見出され、その値の調節の結果、加水分解に敏感な成分 (1) の崩壊の速度が可能な限り低下する。
2. 複合体を形成しうる好適な反応物 (2) を添加することによって、加水分解に敏感な活性成分の複合体境界を形成する方法。これがもとで、複合体として存在していない加水分解に敏感な成分にのみ加水分解が起こるすべての場合において安定がもたらされる。
3. 好適な物質 (3、4) のコントロールされた添加によって媒体中の加水分解に敏感な成分の溶解度を低下させる方法。この方法には例えば緩衝液による pH 値の調節、および加溶媒分解を起こしにくい不溶性誘導体の形成がある。
4. 薬物形から水を除去する方法、または薬物形 (5) 内に含まれる加水分解に敏感な活性成分を、できる限りほとんど水を含まない (water-free) 環境に保つ方法。

上記 1～4 の方法はすべて製薬産業において非常に重要であり、薬物の形式によっては多かれ少なかれ一般的である。これらのほとんどは、いわゆる経皮性治療システムによる調合薬の経皮的な適用には部分的に好適であるにすぎない。調合薬の経皮的な有用性は、まず最初にその物理化学的特性に依存する。たいてい、これら物理化学的特性は pH の変化、複合体化 (complexation)、および誘導体化 (derivatisation) によって否定的に影響される。それゆえ、上記の方法 1

～3は、ある特定の場合に限って好適である。

従って最も安全な方法は、水を含まない大きな環境内で、活性成分を経皮性治療システム内にはめ込んだ（溶解させた、または分散させた）状態に保つことである。

この点に関して公知の先行技術は2つの方法に説明される。

- a) 加水分解に敏感な調合薬または補助薬を含む単一量（single-dose）の薬物の製造は水分（水または水蒸気）が排除された状態で行われる。前記製造は一次および二次包装手段またはパッケージを採用している。前記一次および二次包装手段またはパッケージは貯蔵中に環境内に存在する水分に対して移動を阻む境界を表す。かつ、それによって一次および二次包装手段またはパッケージは、大部分水を含まない前記加水分解に敏感な成分を含有している、パッケージの内部を維持する。
- b) 貯蔵中にパッケージに入ってくる水分を結合させ、それによって一次パッケージ内の水分量を最小限に抑えることを目的として、二次パッケージ内に水を結合する物質（water-binding substances）を使用する。
- c) 一次パッケージ内に水を結合する物質を使用する。例えば水を結合する乾燥剤を容器の蓋に組み入れる。

ほとんどの他の薬物形と対比して、経皮性治療システムにおいては一次パッケージは極端に大きい表面積を有する。さらにあて布状（patch-like）の経皮性治療システムはパッケージの表面積をできるだけ小さくするために、曲げることも折り畳むこともできない。従って、このようなシステムにおいて一次パッケージは水分がパッケージ内に移動するのにそれ相当の大きな境界面をもたらす。この理由により、前記方法a) からc) は、延長された期間にわたって、かつあらゆる貯蔵条件下で、必要な最大限の水分量を確保するのに常に十分であるわけではない。また、加水分解に敏感な成分を安定化するのに常に十分であるわけでもない。

従って本発明の目的は加水分解に敏感な活性成分を含む経皮性治療システムを安定化することである。それは好適な包装材料が、水分が単一量の薬物形に侵入

するのを大部分防止するという事実、および、それにも拘らず一次パッケージに入り込んだ水分が、加水分解を起こさないという事実による。

本発明によれば、この目的は薬物形そのものが水を結合する成分を含有するという事実によって達成される。前記経皮性治療システム内に含まれる薬物形の、この水を結合する成分は、一次パッケージを通して入り込んだ水分と結合する。その水分は前記システム内に含まれる加水分解に敏感な活性成分を加水分解させない。これは貯蔵中に、例えば好ましくない貯蔵条件が原因で、一次パッケージを通して入り込んだ水分に特にあてはまる。

ここで、前記水を結合する成分を薬物形に混入させる方法および分散の程度は、加水分解から保護するために水分を結合する機能に関しては重要ではない。同様に、物質を水を結合する成分として使用するためには、前記物質の凝集状態は、水を結合する機能が保持される限り、物質を薬物形に混入させる前後において重要ではない。

例えば軟膏、ペーストまたは非水ゲルのような単純な半固体調製物において

は、前記目的は、液体または半液体の出発材料に水を結合する成分を混入させる、例えば分散させることによって達成される。

あて布状の経皮性システムにおいては、水を結合する成分を活性物質貯蔵箇所 (active substance reservoir) そのもののの中に混入させてもよいし、または他の接着層もしくは貯蔵層、または活性物質貯蔵箇所の前または後ろに位置する制御膜に混入させてもよい。

加水分解に敏感な成分を含む経皮性治療システムの製造においては、水は常に大部分が排除されるので、そのようなシステムに水を結合する物質を混入させる工程を、製造工程に組み入れることが容易に可能である。

さらに本発明の実施態様はサブクレームに従って規定される。システムは数層を有していてもよいし、及び少なくとも一層は水を結合する成分を有していてもよい。前記水を結合する成分は鉱物 (mineral) 質のものであってもよいし、鉱物でない性質 (non-mineral nature) のものであってもよい。

一つの実施態様はさらにマトリックスまたはその層のひとつが、ポリイソブチ

レン、エチレンビニルアセテートポリマー、またはスチレンーイソプレンブロックポリマー、または合成イソプレンーイソブチレンコポリマー、またはホットメルト接着剤を含有すると規定する。

例えば活性物質はアセチルサリチル酸であってもよく、および溶解形または分散形 (dissolved or dispersed form) でマトリックス内に存在していてもよい。

さらに活性物質はボピンドロール (bopindolol) であってもよいし、および溶解形または分散形でマトリックス内に存在していてもよい。

有利な構成として、全マトリックス材料のうち水を結合する成分部分は少なくとも1重量%、好ましくは30重量%までである。

さらなる実施態様は、鉱物性の、水を結合する部分 (mineral water-binding portion) がアルカリ土類金属塩またはアルカリ金属塩の無水物 (すなわち水を含まない形) であると規定する。

上記の場合、前記鉱物性の、水を結合する成分は硫酸カルシウムの半水和物 (semihydrate) または無水物であってもよい。

前記マトリックス材料が水を結合する成分を細かく分散した懸濁液の形で含有していれば有利である。

さらに、前記活性物質は水を含まない結晶物 (crystallisate) の分散液として存在してもよい。

さらに必要な方法は、前記経皮的治療システムがガスを通さないように封入された包装手段またはパッケージ内に包装されて配置されることを規定する。または包装手段またはパッケージは貯蔵期間中、水を結合する添加物の水を結合する性能を維持するのに十分に水蒸気に耐え得るようになる。さらに、前記パッケージまたは包装手段は乾燥剤を含有してもよい。

以下に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

個別に分けられたアセチルサリチル酸含有オレオゲル (oleogel)

26 g のアセチルサリチル酸 (細かく粉末化されている) および10 g の微小

化した硫酸カルシウムを均質に混ぜた混合物を攪拌しながら26 gのマイグリオール812（登録商標）に分散させる。その結果生じた分散液に疎水性コロイド

ケイ酸を7 gまで続けて添加することによって、前記分散液を油様ゲル状分散液に変化させる。分散液は直ちに好適な平坦な袋に1回分ずつ分けられて、続いて前記平坦な袋はガスを通さないようにシールされる。

実施例2

アセチルサリチル酸含有経皮性治療システム

10 gのアセチルサリチル酸（細かく粉末化されている）および15 gの微小化した硫酸カルシウムを処理して均質な粉末混合物を得る。つづいて前記混合物を攪拌しながら、溶媒を含有したポリアクリレート200 gに添加する。その結果生じた分散液を、300 μ mのドクターナイフを用いて、シリコーン化した（siliconised）ポリエチレンフィルムの上に広げ、80℃で20分乾燥することによって溶媒を除去する。前記接着フィルムをポリエステルフィルムで覆う。そのようにして得られた化合物を切断用具を用いて必要な大きさにカットし、大部分水を含まない雰囲気で一次パッケージまたは包装手段に導入し、ガスを通さないように封止する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/70		Int. Appl. No. PCT/EP 95/03204
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,42 41 128 (LOHMAN THERAPIE SYSTEME) 24 June 1993	
A	EP,A,0 272 562 (LOHMAN THERAPIE SYSTEME) 29 June 1988	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 December 1995		Date of mailing of the international search report 04.01.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4241128	24-06-93	AU-B- 5563294	04-07-94
		CA-A- 2150033	23-06-94
		WO-A- 9413302	23-06-94
		EP-A- 0671916	20-09-95
		FI-A- 952805	07-06-95
		NO-A- 952234	06-06-95
		AU-B- 3158993	28-07-93
		CA-A- 2125662	08-07-93
		CZ-A- 9401456	18-01-95
		WO-A- 9312799	08-07-93
		EP-A- 0617623	05-10-94
		FI-A- 942922	17-06-94
		JP-T- 7502521	16-03-95
		NO-A- 942325	17-06-94
		NZ-A- 246158	26-10-95
		ZA-A- 9202814	23-06-93
EP-A-272562	29-06-88	DE-A- 3643987	23-06-88
		DE-D- 3789288	14-04-94
		ES-T- 2061475	16-12-94
		JP-A- 63264687	01-11-88
		US-A- 5458885	17-10-95